

ارتباط آنتی‌ژنهای HLA با بیماری آرتریت روماتوئید (در گروه منتخبی از بیماران ایرانی)

چکیده

افزایش آگاهی از فیزیوپاتولوژی بیماری آرتریت روماتوئید ناشی از مشاهده ارتباط شدید برخی از آنتی‌ژنهای HLA با بروز بیماری است. در اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه شیوع آنتی‌ژن DR4 در بیماری آرتریت روماتوئید بین ۷۵٪-۵۰٪ گزارش شده است (۳).

در این مطالعه ۳۴ بیمار ایرانی مبتلا به آرتریت روماتوئید (Definite and classic) که در مراحل مختلف بیماری و تحت رژیمهای متفاوت دارویی بودند انتخاب، و آنتی‌ژنهای HLA آنها مورد سنجش قرار گرفت.

گروه شاهد ۱۰۰ نفر فرد به ظاهر سالم شاغل در آزمایشگاه انتخاب شدند. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد DR4 در بیماران ایرانی مورد مطالعه با ریسک نسبی ۳/۲۵ ($RR=3.25$ $P<0.01$) مشاهده می‌شود.

کلید واژه: آنتی‌ژنهای HLA - آرتریت روماتوئید - ریسک نسبی

دکتر مهدی شکرآبی *

دکتر بهروز نیک بین **

دکتر فریدون دواچی **

فریده خسروی **

مقدمه:

بروز این ضایعات با بعضی آنتی‌ژنهای سیستم HLA از جمله HLA-DR احتمال دخالت فاکتورهای ایمنوژنتیک را در اتیوپاتوژنز بیماری مطرح می‌کند. علاوه بر همراهی آنتی‌ژن HLA-DR4 با بروز بیماری آرتریت روماتوئید که در نژادهای مختلف گزارش شده است اطلاعات مختلفی مبنی بر کاهش وفور بعضی از این آنتی‌ژنها در بیماران مبتلا وجود دارد. وجود ژنهای مستعد کننده مرتبط با سیستم HLA تا حدودی شدت بروز علائم بالینی و پاراکلینیکی را توجیه

بیماری آرتریت روماتوئید که با تخریب تحت حاد یا مزمن مفاصل همراه است در واقع به اعضای حرکتی و مفاصل محدود نیست و با گسترده‌گی سیستمیک ظاهر می‌گردد اتیولوژی بیماری آرتریت روماتوئید نامشخص است با این وجود اختلالات متعدد ایمنولوژیک از جمله هیپرگاماگلوبولینمی، تولید فاکتور روماتوئید، تجمع لنفوسیتها و ماکروفاژها در مفاصل آسیب دیده و همراهی

*- استادیار گروه ایمنولوژی و میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

** - اعضاء هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

روماتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی انتخاب شده و تمامی آنها بر اساس معیارهای تشخیصی انجمن روماتیسم آمریکا در یکی از دو گروه آرتریت روماتوئید کلاسیک یا Definite قرار گرفتند. از نظر مرحله بیماری و رژیم دارویی و درمانی بیماران در طیفی وسیع قرار داشتند. از ۳۴ بیمار مورد مطالعه، ۲۳ نفر زن (۶۰-۶۶ ساله) و ۹ نفر مرد (۶۵-۳۵ ساله) بودند.

می‌کند. بر اساس گزارشات مختلف: شدت تخریب ضایعات مفصلی، بروز علائم خارجی مفصلی، ظهور عوارض ناشی از مصرف داروها (مثل مسمومیت با طلا) با وجود بعضی از آنتی‌ژنهای HLA-DR رابطه مستقیم دارد.

مواد و روش بررسی:

بیماران: ۳۴ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه

جدول ۱- فراوانی ژنها و آنتی‌ژنهای کلاس یک HLA گروه شاهد

| فراوانی ژنی | فراوانی آنتی ژن | پانل مثبت | تعداد کل پانل | نام آنتی ژنی |
|-------------|-----------------|-----------|---------------|--------------|
| ۰/۱۶۳۳۴ | ۰/۳۰۰۰۰ | ۳۰ | ۱۰۰ | A1 |
| ۰/۱۹۳۷۷ | ۰/۳۵۰۰۰ | ۳۵ | ۱۰۰ | A2 |
| ۰/۱۱۱۱۸ | ۰/۲۱۰۰۰ | ۲۱ | ۱۰۰ | A3 |
| ۰/۱۹۳۷۷ | ۰/۳۵۰۰۰ | ۳۵ | ۱۰۰ | A4 |
| ۰/۱۹۳۷۷ | ۰/۳۵۰۰۰ | ۳ | ۸۵ | A23 |
| ۰/۱۱۲۱۷ | ۰/۲۱۱۷۶ | ۱۸ | ۸۵ | A24 |
| ۰/۱۶۳۳۴ | ۰/۳۰۰۰۰ | ۳۰ | ۱۰۰ | A25 |
| ۰/۰۰۵۰۱ | ۰/۰۱۰۰۰ | ۱ | ۱۰۰ | A26 |
| ۰/۲۳۱۸۹ | ۰/۴۱۰۰ | ۴۱ | ۱۰۰ | B5 |
| ۰/۱۵۹۱۳ | ۰/۲۹۲۹۳ | ۲۹ | ۹۹ | B51 |
| ۰/۰۷۸۸۷ | ۰/۱۵۱۵۲ | ۱۵ | ۹۹ | B14 |
| ۰/۱۳۵۴۷ | ۰/۲۵۲۵۳ | ۲۵ | ۹۵ | B15 |
| ۰/۰۳۰۴۶ | ۰/۶۰۰۰ | ۶ | ۱۰۰ | B27 |
| ۰/۰۱۹۳۷۷ | ۰/۳۵۰۰۰ | ۳۵ | ۱۰۰ | B35 |
| ۰/۰۲۵۳۲ | ۰/۰۵۰۰۰ | ۵ | ۱۰۰ | Bw54 |
| ۰/۰۳۵۶۳ | ۰/۰۷۰۰۰ | ۷ | ۱۰۰ | Bw55 |
| ۰/۰۲۰۲۰ | ۰/۰۴۰۰۰ | ۴ | ۱۰۰ | Bw56 |
| ۰/۳۵۶۳ | ۰/۰۷۰۰۰ | ۷ | ۱۰۰ | Cw1 |
| ۰/۰۵۷۷۹ | ۰/۱۱۲۲۴ | ۱۱ | ۹۸ | Cw2 |
| ۰/۲۱۲۶۰ | ۰/۳۸۰۰۰ | ۳۸ | ۱۰۰ | Cw3 |
| ۰/۲۰۲۶۷ | ۰/۳۷۰۰۰ | ۳۷ | ۱۰۰ | Cw4 |
| ۰/۰۲۰۶۲ | ۰/۰۴۰۸۲ | ۴ | ۹۸ | Cw5 |
| ۰/۰۶۸۶۷ | ۰/۱۳۲۶۵ | ۱۳ | ۹۸ | Cw6 |
| ۰/۱۰۵۵۷ | ۰/۲۰۰۰۰ | ۲۰ | ۱۰۰ | Cw7 |

نتایج:

نتایج حاصله در جداول زیر خلاصه شده و وفور آنتی‌ژنهای کلاس یک و دو HLA در گروه شاهد و بیماران به شرح زیر ارائه می‌گردد.

سنجش فراوانی ژنی و آنتی‌ژنی ژنهای کلاس یک HLA در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد ندارد. فقط در مورد آنتی‌ژنهای CW6 - BW4 - A24 - B15 - ارتباط منفی بین آنتی‌ژنها و بیماری دیده شد که بهتر است در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد (جدول یک).

نتیجه‌گیری و بحث:

بیماری آرتریت روماتوئید بیماری نسبتاً شایعی است که در واقع اتیولوژی آن نامشخص و زمینه‌های استعداد افراد به

گروه شاهد: از ۱۰۰ داوطلب به ظاهر سالم از جمع کارکنان آزمایشگاه بیمارستان محل انجام تحقیق انتخاب گردید.

روش: آنتی‌ژنهای سطحی HLA-A,B,C، با روش سرولوژیک میکروسیتوتوکسیسیته Microcytotoxicity با استفاده از لنفوسیت‌های جدا شده از خون محیطی به کمک فیکول انجام پذیرفت.

برای سنجش آنتی‌ژنهای DR ابتدا با عبور دادن سلولهای تک هسته‌ای شسته شده از ستونهای پشم شیشه لنفوسیت‌های B خون محیطی از سایر لنفوسیت‌ها جدا شده و لنفوسیت‌های B بدست آمده در محیط کشت مایع، پس از شستشوی مکرر، به کمک روش سرولوژیک میکروسیتوتوکسیسیته مورد آزمایش قرار گرفت.

جدول ۲- فراوانی ژنها و آنتی‌ژنهای کلاس دو HLA گروه شاهد

| فراوانی ژنی | فراوانی آنتی ژن | تعداد پانل مثبت | تعداد کلی پانل | نام آنتی‌ژنی |
|-------------|-----------------|-----------------|----------------|--------------|
| ۰/۰۶۱۹۲ | ۰/۱۲۰۰۰ | ۱۲ | ۱۰۰ | DR1 |
| ۰/۰۲۰۶۲ | ۰/۳۷۰۰۰ | ۳۷ | ۱۰۰ | DR2 |
| ۰/۱۲۸۲۲ | ۰/۲۴۰۰۰ | ۲۴ | ۱۰۰ | DR3 |
| ۰/۰۲۰۶۲۷ | ۰/۳۷۰۰۰ | ۳۷ | ۱۰۰ | DR4 |
| ۰/۱۸۱۴۶ | ۰/۳۳۰۰۰ | ۳۳ | ۱۰۰ | DR5 |
| ۰/۰۲۰۲۰ | ۰/۰۴۰۰۰ | ۴ | ۱۰۰ | DRw6 |
| ۰/۱۰۰۰۰ | ۰/۱۹۰۰۰ | ۱۹ | ۱۰۰ | DR7 |
| ۰/۰۲۵۳۲ | ۰/۰۵۰۰۰ | ۵ | ۱۰۰ | DRw8 |
| ۰/۰۳۵۶۳ | ۰/۰۷۰۰۰ | ۷ | ۱۰۰ | DRw9 |
| ۰/۰۱۵۱۱ | ۰/۰۳۰۰۰ | ۳ | ۱۰۰ | DRw10 |
| ۰/۴۱۶۹۰ | ۰/۶۶۰۰۰ | ۶۶ | ۱۰۰ | DRw52 |
| ۰/۳۲۹۱۸ | ۰/۵۵۰۰۰ | ۵۵ | ۱۰۰ | DRw53 |
| ۰/۴۰۸۳۹ | ۰/۶۵۰۰۰ | ۶۵ | ۱۰۰ | DQw1 |
| ۰/۰۲۰۴۱ | ۰/۰۴۰۴۰ | ۴ | ۹۹ | DQw2 |
| ۰/۲۹۲۸۹ | ۰/۵۰۰۰۰ | ۵۰ | ۱۰۰ | DQw3 |

بستگی دارد. آنتی ژنهای کلاس دو از جمله HLA - D/DR در این زمینه نقش مهم و اولیه دارد زیرا در همکاری سلولهای ایمنی مانند ماکروفاژ، لنفوسیت B و T به عنوان واسط عمل می‌کنند. همراهی HLA - DR4 و بیماریهای مختلف معمولاً در مواردی دیده می‌شود که اختلال در کنترل پاسخ ایمنی هومورال بروز می‌کند. در ایران در دو دهه گذشته رابطه HLA با برخی از بیماریها بررسی شده است. دکتر نیک‌بین و همکاران^(۶) ارتباط آنتی‌ژن ژنهای کلاس یک و ۳۲ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید را مطالعه و فراوانی آنتی ژن A9 (۵۶ درصد) و B5 (۵۰ درصد) گزارش شده است در حالیکه در گروه شاهد این آنتی ژنها به ترتیب با فراوانی ۲۵ و ۳۳ درصد دیده می‌شود. تحقیق اخیر که نتایج آن در جداول یک تا سه ارائه شده در واقع اولین بررسی آنتی ژنهای کلاس دو HLA در بیماران ایرانی مبتلا به

ابتلا به این بیماری نامعلوم است. در بسیاری از موارد فراوانی آنتی ژن DR4 در بیماران مبتلا بین ۷۵-۵۰ درصد^(۳) گزارش شده در حالی که فراوانی این آنتی ژن در گروه شاهد در حدود ۲۵-۳۵ درصد است.

آمار فوق نشان دهنده آن است که احتمالاً یک فاکتور ژنتیکی مستعد کننده ابتلا به آرتریت روماتوئید وجود دارد که در ارتباط با HLA است. این فاکتور فرضی ممکن است DR4 و یا عاملی که در ارتباط نزدیک (closelink) با این آنتی ژن است باشد. البته بدیهی است که زمینه‌های مستعد کننده ابتلا به آرتریت روماتوئید به یک عامل بستگی ندارد و به صورت پلی ژنتیک (Polygenic) است، در این میان نقش عوامل محیطی را نمی‌توان نادیده گرفت.

بطور کلی نقش HLA در بیماریها به ارتباط این آنتی ژن در شناخت عوامل بیگانه و چگونگی تنظیم پاسخ ایمنی

جدول ۳- ریسک نسبی و تفسیر همراهی آنتی‌ژنهای DR و DQ در نمونه مورد بررسی

| تفسیر | p Fischer | p Value | X ² | ریسک نسبی | فراوانی آنتی‌ژنها | تعداد پائل مثبت | نام آنتی ژن بیماران |
|-------|--------------|------------|----------------|-----------|-------------------|-----------------|------------------------|
| — | NS | — | — | ۰/۴۸۸۸ | ۰/۰۶۲۵۰ | ۲ | DR1 |
| — | — | NS | ۱/۰۶۵ | ۰/۵۶۷۵۶ | ۰/۲۵۰۰۰ | ۸ | DR2 |
| — | — | NS | ۲/۳۵۱ | ۰/۳۲۷۵۸ | ۰/۰۹۳۷۵ | ۳ | DR3 |
| Pos | — | <۰/۰۱ | ۶/۹۴۴ | ۳/۲۵۰۶۱ | ۰/۶۵۶۲۵ | ۲۱ | DR4 |
| Neg | — | <۰/۰۲۵ | ۵/۶۸۳ | ۰/۲۱۰۰۳ | ۰/۲۵۰۰۰ | ۳ | DR5 |
| — | — | NS | ۰/۳۳۲ | ۰/۶۰۹۰۲ | ۰/۱۲۵۰۰ | ۴ | DR7 |
| Neg | — | <۰/۰۰۵ | ۸/۷۱۷ | ۰/۲۶۹۸۴ | ۰/۳۴۳۷۵ | ۱۱ | DRw56 |
| | — | NS | ۰/۰۵۳ | ۱/۱۹۵۸۰ | ۰/۵۹۳۷۵ | ۱۹ | DRw53 |
| Neg | — | <۰/۰۵ | ۴/۹۹۳ | ۰/۳۶۸۲۴ | ۰/۴۰۶۲۵ | ۱۳ | DQw1 |
| — | NS | — | — | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰ | ۰ | DQw2 |
| — | — | NS | ۱/۷۹۴ | ۰/۵۲۳۸۰ | ۰/۳۴۳۷۵ | ۱۱ | DQw3 |

— NS = Nonsignificant

— Pos = Positive Association

— Neg = Negative Association

پیش‌بینی و احیاناً رژیم خاص درمانی را نیز انتخاب کرد. بر اساس گزارش آلارکان و همکاران (Alarcon et al) در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با فاکتور روماتوئید منفی و DR4 - HLA مثبت خطر نسبی بروز علائم التهابی تخریب مفصلی بالا است. میزان و شدت بروز عوارض دارویی نیز با حضور برخی آنتی‌ژنهای HLA مرتبط است. از جمله، عوارض ثانویه کلیوی ناشی از درمان با ترکیبات طلا و پنی‌سیلامین در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با DR4⁺ بیشتر است.

مطالعات مختلف هیستوپاتولوژیک و برداشتهای بافتی از مفاصل و رنگ آمیزی توسط آنتی بادیهای مونوکلونال اختصاصی برای DR4 - HLA، وجود DR4 بر سطح سلولهای عرضه کننده آنتی ژن در مفصل را تأیید کرده است (۴). احتمالاً وجود DR4 در موضع تخریب، شرایط لازم را برای تحریک سلولهای تولید کننده آنتی بادی فراهم می‌سازد و به دنبال آن ترشح این آنتی بادیها در مایع سینویال و تشکیل کمپلکس ایمنی پاتولوژی کلاسیک ضایعات مفصلی بیماری را نمایان می‌کند.

□

REFERENCES:

- 1- Alarcon G.S.; et al. "Seronegative Rheumatoid Arthritis. A distinct Immunogenetic Disease" *Arth. Rheum*, (25, 5, 1982): 506-507
- 2- Calin, A; Elwood, J.; Klouda P. "Destructive arthritis, Rheumatoid factor and H.L.A DR4 " *Arth. Rheum*, (32, 1989): 1221-1231.
- 3- Jaraquemada, D; et al. "HLA and Rheumatoid Arthritis, A combined analysis of 440 British patients". (*Ann. Rhum. Dis*, (45, 1989): 627-636.
- 4- Mc cusker, Ct.; Sugal, DP. "Molecular relationship between the class II antigens and susceptibility to RA" *J. Rheumatol*, (15, 1988):1050-3

آرتریت روماتوئید و اولین بررسی سرواپیدمیولوژیک آنتی ژنهای کلاس دو HLA در گروه شاهد ایرانی است.

تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات نشان دهنده آنست که بیشتر بودن همراهی DR4 و بیماری آرتریت روماتوئید مشابه آنچه در سایر جمعیت‌های سفید پوست دیگر دنیا وجود دارد مورد تأیید است ($RR = 3/25$ $P < 0/01$) (جدول ۳). این آنتی ژن در ۳۷ درصد جمعیت نرمال دیده می‌شود در حالیکه در بیماران مبتلا در ۶۵ درصد موارد - HLA DR4 مثبت است. وفور آنتی‌ژنهای DR2 و DR7 در بیماران در مقایسه با جمعیت سالم کاهش یافته که در این زمینه اطلاعات گزارش شده در دنیا متناقض است. همراهی DR4 و بیماری در زنان و مردان تفاوت معنی‌دار آماری ندارد. علاوه بر ارزش سرواپیدمیولوژیک به علت اهمیت فاکتورهای ایمونوژنتیک در فیزیوپاتوژی بیماریها امروزه می‌توان DR4 - HLA را به عنوان یک شاخص مهم در تشخیص و پیش آگهی بیماری معرفی کرد در بسیاری از گزارشات شدت تغییرات علائم رادیولوژیک انگشتان دست و پا با DR4 رابطه مستقیم دارد (۲).

بنابراین با سنجش DR4 می‌توان پیشرفت بیماری را

- 5- Mody, GM.; Hammond, M.G.; Naidoo, DD. "HLA-association with RA in African Blacks". *J. Rheumatol.*, (16, 1989): 1326-8
- 6- Nikbin B.; Davatchi, F. " HLA antigens in Rheumatic Diseases in Iran" *J. Rheum*, (Suppl. 30, 1972)
- 7- Salvarani, carlo; et al. "Extra-articular manifestation of RA and HLA antigens in Northern Italy. " *J. Rheumat*, (19, 2, 1992): 242-246
- 8- Zachary, A.A. ; W.E. Breaun Laboratory Manual of Histocompatibility Testing. (AACTH press, 1987)

**Association of HLA in Selected Group of Iranian Patients
with Rheumatoid Arthritis**

M. Shekarabi M.D.*

B. Nikbin M.D.**

F.Davachi M.D.**

F.Khosravi**

Close relation of rheumatoid arthritis (RA) and HLA antigen DR4 has been reported with incidence as high as 50–75% (3)

In this study 34 patients in different stages of RA and treated with different drugs were studied for HLA DR4 antigen. 100 healthy individuals working in the lab. were tested as controls. DR4 were noted in patients with 3/25 risk, RR = 3.25 ($P < 0.01$)

These findings will increase knowledge on RA pathophysiology.

Key words:

Rheumatoid arthritis (RA)

HLA Antigen

Relative risk (R.R)

* Assistant Professor of immunology and Microbiology; Iran university of Medical sciences. Tehran. Iran.

** Faculty members of Tehran university of Medical sciences. Tehran. Iran.